

AVANCÉES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

A. IVANOIU

Correspondance :
Professeur Adrian Ivanoiu
Université catholique de Louvain
Cliniques Saint Luc
Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

L'histoire récente de la recherche sur la thérapie de la maladie d'Alzheimer peut être résumée en quatre décennies. Les années 70 ont « redécouvert » la maladie, en faisant prendre conscience de l'importance des troubles neurodégénératifs dans le vieillissement. Les années 80 ont apporté des critères de diagnostic plus précis qui ont permis des découvertes capitales sur la nature des lésions cérébrales et sur les manifestations cliniques. Les années 90 ont apporté les premiers essais de traitement couronnés de succès avec des médicaments qui permettent de « gagner du temps » sur les symptômes, sans toutefois être capables d'arrêter la maladie. Pour les années 2000 le défi à relever est la découverte d'un traitement qui pourrait agir sur le processus pathologique et freiner la marche, jusqu'alors inexorable, de la maladie.

MÉDICAMENTS DISPONIBLES

LES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRISE : MÉDICAMENTS DE PREMIÈRE LIGNE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les médicaments actuellement disponibles sur le marché belge pour le traitement de la maladie d'Alzheimer sont les inhibiteurs des cholinestérases, donepezil, galantamine, rivastigmine, la mémantine et l'extrait de Ginkgo biloba (1). La mémantine est un antagoniste de glutamate indiquée uniquement dans les formes modérées à sévères de maladie d'Alzheimer (Mini Mental State Exam – MMSE < 15). En ce qui concerne l'extrait de Ginkgo biloba les preuves de son efficacité sont jugées encore insuffisantes (1). Ces médications sont remboursées par la Sécurité sociale, selon une procédure stricte (2).

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) ont été les premiers produits utilisés spécifiquement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA), dès le début des années '90. Ils sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Dans l'ordre de leur apparition sur le marché, ces médicaments sont : donépézil (Aricept[®]), rivastigmine (Exelon[®]) et galantamine (Remynil[®]). Tous ces produits agissent en augmentant la disponibilité de l'acétyl-

choline (ACh) au niveau des synapses du système nerveux central. L'ACh est un neurotransmetteur essentiel, impliqué notamment dans le traitement de l'information sensitive et sensorielle, l'attention sélective et la pensée associative. La dégénération des noyaux cholinergiques du tronc cérébral dans la maladie d'Alzheimer conduit à une diminution de la disponibilité de l'ACh dans le cortex et l'hippocampe (3). L'effet de la stimulation cholinergique au niveau cérébral dans la maladie d'Alzheimer se traduit par une amélioration de la cognition, du comportement et une stabilisation temporaire des capacités fonctionnelles. Bien que l'efficacité des IChE s'appuie sur un niveau de preuve Ia (cela veut dire qu'une ou plusieurs méta analyses et plusieurs essais cliniques randomisées de qualité suffisante ont montré l'effet du traitement), des critiques ont été formulées à l'égard de la pertinence clinique de l'effet obtenu par le traitement (4,5). Notamment, l'amélioration sous l'effet du traitement a été considérée par certains comme trop modeste, transitoire et sans impact significatif sur la vie quotidienne. Il est vrai que les AChEI ne guérissent pas de la maladie d'Alzheimer et que l'effet du traitement a été mesuré dans les études cliniques par des échelles ou des tests cognitifs dont la pertinence clinique n'est pas évidente. Il n'en reste pas moins que les patients et surtout les familles nous dressent un tableau assez cohérent sur les changements occasionnés par le traitement chez leur proche. Ils nous disent souvent que le patient est plus alerte, plus vif, moins «distrait». Il peut être aussi plus actif, prenant plus d'initiative d'action comme de parole. Parfois, il est décrit comme «plus facile à vivre», plus calme moins «confus» et ayant un meilleur sommeil. Les recherches futures devraient partir de ces données empiriques pour construire des nouveaux outils d'évaluation, plus adéquats. D'autres critiques de la thérapie cholinergique dans la maladie d'Alzheimer se sont levés pour demander des preuves que les IChE réduisent les coûts liés à la maladie et, en particulier, qu'ils permettent de post-poser la date d'institutionnalisation. Malheureusement, les modèles de prévision pharmaco économiques utilisés pour analyser ces effets sont loin de faire l'unanimité parmi les spécialistes (6). La vérité est qu'à l'heure actuelle il n'existe pas d'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo suffisamment longue pour répondre de manière univoque à cette question (7). Malgré ces réserves, la thérapie de stimulation cholinergique a été reconnue par la Cochrane Database comme « le traitement de première ligne dans les formes légères et modérément sévères de la maladie d'Alzheimer » (7).

UNE MEILLEURE TOLÉRANCE DES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE PAR L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE PERMETTANT UNE ATTEINTE DE LA DOSE MAXIMALE ET UNE MEILLEURE COMPLIANCE

Jusqu'à présent l'utilisation des IChE dans la maladie d'Alzheimer a été limitée par une série d'inconvénients. Ainsi, un pourcentage significatif (jusqu'à 29%) de patients Alzheimer ne peut bénéficier des IChE à cause d'effets secondaires intolérables (1,7). Le plus souvent il s'agit de nausées, vomissements, perte d'appétit et de poids, diarrhée, crampes, transpirations, sensations vertigineuses, troubles du sommeil. Cet effet est principalement dû au pic plasmatique du produit administré sous forme de comprimés et apparaît même dans les conditions d'une longue titration des doses (8). D'autres patients finissent par s'habituer au traitement mais à condition de rester sous une dose faible, alors qu'il a été démontré que l'efficacité est dose dépendante. Enfin, comme de coutume dans les maladies chroniques nécessitant un traitement à vie, la compliance fléchit avec le temps et ce d'autant plus que les patients âgés et déments sont souvent polymédiqués. Qui plus est, il n'est pas rare de voir des patients déments qui refusent de prendre leurs pilules parce qu'ils ne se considèrent pas malades ou par réaction à ce qu'ils perçoivent comme une contrainte intolérable imposée par le conjoint. Un nouveau produit innovant est apparu récemment et a apporté une réponse à la plupart de ces problèmes. Il s'agit de la rivastigmine (Exelon®) sous forme de patch transdermique (9). Sous cette forme, la rivastigmine provoque des pics de concentration plasmatique beaucoup moins élevés, tout en assurant une couverture totale sur 24 heures comparable (10). L'étude IDEAL (Investigation of transDermal Exelon in ALzheimer's disease) a comparé récemment l'efficacité et la tolérance de la rivastigmine sous ses deux formes (capsules et patch transdermique) versus placebo (11). Cette étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo a montré que le patch de 10cm² est tout aussi efficace que les capsules à la dose maximale par comparaison au placebo, tout en provoquant beaucoup moins d'effets secondaires. Ainsi, le pourcentage de patients sous patch se plaignant de nausées et vomissements (7,2% et respectivement 6,2%) a été au niveau du placebo, alors que sous traitement par capsules il a été de 23.1% et de 17.0% respectivement. La tolérance cutanée a été jugée bonne (11). Indépendamment des effets secondaires, une majorité des conjoints (> 70%) semblent préférer l'administration sous forme de patch pour des raisons de facilité d'emploi (12).

Depuis peu, l'Exelon sous la forme de dispositifs transdermiques est enregistré et remboursé en Belgique dans les mêmes conditions que les comprimés (13).

MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Après des nombreux années d'étude et d'attente, l'opinion générale du public et des professionnels, largement amplifiée par les médias, prophétise que de nouveaux médicaments innovants, susceptibles de réellement freiner l'évolution de la maladie d'Alzheimer, vont bientôt arriver sur le marché. Est-il raisonnable de penser qu'un tel traitement est à la portée de main ? La réponse doit être nuancée.

PISTES PROMETTEUSES

Certes, nous disposons actuellement d'au moins une piste « sérieuse » qui donne beaucoup d'espoir aux chercheurs : ce sont les thérapies anti-amyloïde. L'amyloïde est un « déchet » de métabolisme qui s'accumule dans le cerveau des patients Alzheimer et dont de nombreuses recherches ont montré qu'il est intimement lié à l'apparition et l'évolution du processus de dégénérescence cérébrale. Il s'agit d'un fragment insoluble (amyloïde β 42) provenant du clivage d'une protéine précurseur située dans la membrane (amyloid precursor protein - APP). L'amyloïde β 42 résulte lorsque l'APP a été scindée via une voie métabolique minoritaire, (représentée par les enzymes β -sécrétase et γ -sécrétase), mais qui est surexprimée dans le cerveau des patients Alzheimer. Il représente le principal composant des plaques séniles, l'une de deux « marques » neuropathologiques de la maladie (l'autre étant les dégénérescences neurofibrillaires). Il existe plusieurs moyens d'intervenir sur le métabolisme de l'amyloïde, certains étant actuellement au stade de recherche clinique avancée. Un premier essai a déjà fait beaucoup de bruit début des années 2000, c'était le vaccin anti-amyloïde. Ce traitement est basé sur l'idée très originale d'attaquer les dépôts d'amyloïde du cerveau des patients Alzheimer avec des auto-anticorps produits en réponse à l'immunisation active par une vaccination avec des fragments d'amyloïde (14). Malheureusement, les essais cliniques ont dû être interrompus prématurément à cause d'effets adverses graves (encéphalite immun-allergique). Cela montre très bien ce qui constituera un des dilemmes pour les années à venir : trouver des traitements efficaces va souvent de pair avec un

risque accru d'effets indésirables. Vu les risques de l'immunisation active, au moins deux voies alternatives ont été proposées (15) :

- l'immunisation active avec des formes tronquées de A β 42 qui, tout en gardant leur immunogénicité, évitent l'activation des cellules T, supposées responsables d'une réaction inflammatoire trop extensive
- l'immunisation passive avec des anticorps monoclonaux humains anti A β 42 en injection intraveineuse

En dehors de l'immunisation, d'autres pistes visent à diminuer la production de A 42 via l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme γ -sécrétase.

Des études de phase III sont actuellement en cours avec plusieurs agents anti-amyloïde (16) dont les premiers résultats sont attendus pour 2010 au plus tôt.

Cependant il faut savoir que certains spécialistes considèrent la déposition d'amyloïde un phénomène « pathognomonique mais pas pathogénique » et restent sceptiques quant à l'efficacité des thérapies anti-amyloïde pour influencer la marche de la maladie (17). En effet, il n'a jamais été démontré de façon convaincante que la quantité de dépôts amyloïde corrèle avec la sévérité de la démence.

AUTRES ESSAIS

La liste des produits essayés pour traiter la maladie d'Alzheimer est longue. Beaucoup d'entre eux se sont relevés inefficaces après avoir suscité beaucoup d'espoir (exemples récents : Flurizan, Alzhemed) (18).

Les antioxydants ont été logiquement considérés comme des bons candidats, vu l'importance pathogénique démontrée du stress oxydatif dans le vieillissement et dans les maladies neurodégénératives. A part une étude plus ancienne avec la vitamine E, critiquée pour sa méthodologie, aucune recherche plus récente n'a pu démontrer de manière irréfutable l'efficacité de ces produits. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les statines et les hormones oestrogènes sont apparus comme potentiellement protecteurs dans des études épidémiologiques. Toutefois, aucune étude randomisée et contrôlée sur des patients Alzheimer ou sur des patients avec troubles cognitifs légers pré-démenciels n'a pu démontrer leur efficacité en tant que traitement curatif. Les neurotropines, comme

le « nerve growth factor » (NGF), semble avoir des propriétés neuroprotectrices impressionnantes mais malheureusement elles ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, ont une durée de vie très courte et possède des effets biologiques multiples, ce qui a entravé jusqu'à présent leur évaluation dans des essais cliniques contrôlés (17). Plus récemment, des chercheurs ont fait savoir, via un communiqué de presse relayé dans le monde entier par les médias, qu'ils ont réussi à montrer sur un group de patients Alzheimer un effet favorable d'un produit qui agit en diminuant l'agrégation de la protéine tau qui compose les dégénérescences neurofibrillaires, l'autre « marque » de la maladie. Le produit en question n'est autre que le ... bleu de méthylène, produit sous le nom de Rember par une firme de biotechnologie de Singapour, peu connue. En réalité, l'étude de phase II n'a inclus qu'un nombre réduit de patients et aucune publication n'est encore disponible sur ce sujet. Enfin, on est encore loin de maîtriser la technologie pour faire pousser et surtout pour contrôler le développement de cellules souches dans le cerveau de patients Alzheimer (19).

CONCLUSION

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase restent à la base du traitement de la maladie d'Alzheimer dans la pratique courante, même si leur efficacité est jugée trop modeste. La récente introduction du dispositif transdermique pour administrer la rivastigmine est une avancée qui permettra aux patients qui ne supportaient pas les comprimés de bénéficier de la stimulation cholinergique. Les thérapies anti-amyloïde (vaccin dans une nouvelle formule, anti-protéases) constitueront probablement l'avancée la plus significative des années à venir, à condition de remplir leur promesses. Cependant, agir contre l'amyloïde risque de ne pas être suffisant pour arrêter la maladie, dans le contexte où la complexité du processus de neurodégénérescence est telle qu'une seule action, fus-ce que sur un des mécanismes clé, ne devrait avoir qu'une efficacité partielle. Une découverte inattendue reste toujours possible, étant donné l'état actuel des recherches et l'accumulation d'une masse très importante d'informations sur les mécanismes de la maladie.



RÉFÉRENCES

1. L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la démence chez les personnes âgées. Réunion de consensus INAMI. 24 novembre 2005 – Rapport du Jury
2. Le Moniteur Belge du 20 juin 2002, Ed. 2, art. 223.
3. Herholz K: Acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; **35** (Suppl 1):S25–S29.
4. AD2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double blind trial. *Lancet*. 2004;**363**:2105–15.
5. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE technology appraisal guidance 111(amended). Issue date: November 2006 (amended September 2007).
6. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, Waugh N: Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment*. 2001; **5**(1).
7. Birks J: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.
8. Oertel W, Ross JS, Eggert K, Adler G: Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; **69**(4 Suppl 1):S4-9.
9. Cummings J, Lefèvre G, Small G, Appel-Dingemanse S: Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology*. 2007; **69**(4 Suppl 1):S10-3.
10. Mercier F, Lefèvre G, Huang HL, Schmidli H, Amzal B, Appel-Dingemanse S : Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr Med Res Opin*. 2007; **23**(12):3199-204.
11. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, Lane R. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; **69**(4 Suppl 1):S14-22.
12. Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R, Fillit H, Blesa R. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; **22**: 485–491.
13. Le Moniteur Belge du 21 mai 2008, Paragraphe 4680000
14. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T *et al.*: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999; **400**(6740):173-7.
15. Wisniewski T, Konietzko U: Amyloid-beta immunisation for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2008; **7**(9):805-11.
16. <http://www.clinicaltrials.gov/>
17. Shah RS, Lee HG, Xiongwei Z, Perry G, Smith MA, Castellani RJ : Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*. 2008; **62**(4):199-207.
18. <http://www.alzforum.org/drg/drc/>
19. Waldau B, Shetty AK: Behavior of neural stem cells in the Alzheimer brain. *Cell Mol Life Sci*. 2008; **65**(15):2372-84.